

PL 0508

RAPHAEL SILVA REMOR DE OLIVEIRA

NAS
CONSEGUI
ABEIR

**HIPERPLASIA NODULAR FOCAL DE FÍGADO E
PANCREATITE DE REPETIÇÃO - RELATO DE CASO**

Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.



03751310

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2004**

RAPHAEL SILVA REMOR DE OLIVEIRA

**HIPERPLASIA NODULAR FOCAL DE FÍGADO E
PANCREATITE DE REPETIÇÃO - RELATO DE CASO**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Ernani Lange de S. Thiago
Orientador: Prof. Dr. José Antonio de Souza
Co-orientador: Prof. Dr. Edyard José de Araújo

Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2004

*Ao meu pai e à minha mãe, por
tudo que realizaram em nome
do amor por seus filhos.
À Débora e Ian, meus amores, pelas
risadas e lágrimas, êxtase e
dor, sempre comigo.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, saúde e graças durante toda minha vida.

Aos meus pais, Ricardo Remor Oliveira e Angelita da Silva, e meus irmãos, Eduardo Silva Remor de Oliveira, Cláudia Silva Remor de Oliveira, Guilherme Silva Remor de Oliveira e Júlia Silva Remor de Oliveira, por todo amor e apoio durante a nossa vida em família e, principalmente, durante a minha caminhada ao longo do curso.

À minha mulher, Débora Gruner Prudêncio, pelo seu espírito sempre alegre e incentivador, e ao meu filho, Ian Prudêncio de Oliveira, por haver me escolhido como seu pai e amigo durante esta vida.

Ao Prof. Dr. José Antonio de Souza, mestre e orientador, exemplo de simplicidade e humildade como homem e médico.

À paciente foco deste estudo e aos seus pais, pela colaboração sem a qual este trabalho não teria se concretizado.

Ao Dr. Nelson Cabral Junior, pelo auxílio na escolha das imagens.

Ao pessoal do SAME e do Instituto de anatomia patológica do hospital infantil Joana de Gusmão, pela ajuda durante a coleta dos dados deste trabalho.

Aos amigos que ajudaram de alguma forma para a realização deste estudo, cuja citação de nomes seria injusta, pela invariável omissão não intencional de algum deles.

SUMÁRIO

RESUMO	v
SUMMARY	vi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	3
3. OBJETIVO.....	11
4. RELATO DO CASO.....	12
5. DISCUSSÃO.....	19
6. REFERÊNCIAS	23
NORMAS ADOTADAS	26
APÊNDICE.....	27

RESUMO

A hiperplasia nodular focal de fígado (HNF) é uma neoplasia benigna de origem epitelial, mais comum em mulheres entre os 25 e 44 anos. É pouco freqüente em crianças, homens e mulheres na pós-menopausa, com somente 15% dos casos ocorrendo abaixo dos 16 anos de idade.

Sua etiologia permanece obscura, sendo considerada uma resposta hiperplásica do parênquima hepático a uma malformação arterial preexistente. É discutível o papel dos anticoncepcionais e hormônios sexuais endógenos, atuando provavelmente como fatores de crescimento na presença da lesão.

A maioria dos pacientes é assintomática, sendo a tumoração um achado ocasional de palpação, exames de imagem abdominal ou necropsia. Têm sido relatados sinais e sintomas como dor abdominal inespecífica, redução do apetite, perda de peso, massa abdominal palpável e hepatomegalia. Saciedade precoce e icterícia estão relacionados a compressão de estruturas vizinhas.

Relata-se o caso de uma paciente com 10 anos de idade, e quadro clínico e alterações laboratoriais compatíveis com episódios recorrentes de pancreatite aguda.

Os exames de imagem mostraram massa hepática com sinais radiológicos sugestivos de HNF, com compressão da cabeça do pâncreas e do terço médio do ducto colédoco, causando obstrução parcial do fluxo de suco pancreático e dilatação do ducto de Wirsung.

A paciente foi submetida à ressecção da tumoração hepática, com a histologia confirmando o diagnóstico de HNF.

Após 17 meses da operação, apresenta-se assintomática e com ultra-sonografia abdominal normal.

Dessa maneira pode-se sugerir que, HNF volumosa em crianças pode causar pancreatite aguda de repetição por compressão da cabeça do pâncreas.

SUMMARY

Focal nodular hyperplasia (FNH) is a benign epithelial liver tumor, more frequent in young women and with higher age prevalence between 25 and 44 years. It is rare in children, men and women after menopause, and only 15% of the cases occur below 16 years.

The etiology remains unknown, being considered a hyperplastic response of the normal liver parenchyma to a pre-existing arterial malformation.

Oral contraceptives and sexual hormones probably do not act in the pathogenesis of FNH, but as growth factors in the presence of a lesion.

Most of the patients are asymptomatic, and the tumor is usually incidentally found in routine medical abdominal examination, by the parents, on ultra-sound exam for other reason or in necropsy. However, unspecific abdominal pain, decreased appetite, weight loss, abdominal mass and hepatomegaly can be found. Obstructive signs and symptoms are early satiety and jaundice.

In this case report, the patient was a 10 year-old girl that presented several episodes of abdominal and lumbar pain, nausea, vomiting and laboratory findings of acute pancreatitis.

Images exams shown a bulky solid hepatic mass suggestive of FNH, comprising pancreas head and choledochal duct, associated to Wirsung duct dilatation.

Surgical resection was made and histological analysis confirmed the diagnosis.

Patient is been clinically well and with a normal liver ultra-sound exam after 17 months of the surgery.

This may suggest that great FNH in children can cause acute pancreatitis by comprising pancreas head.

1. INTRODUÇÃO

Os tumores primários de fígado são bastante diversificados na população pediátrica, correspondendo a aproximadamente 1,2 a 5% das neoplasias na infância, sendo que os tumores malignos representam a maioria dos casos, variando entre 60 a 70% das neoplasias hepáticas^{1,2,3,4}.

Dentre os malignos, o hepatoblastoma é o mais comum, com uma incidência razoavelmente constante na população infantil mundial de 0,5 a 1,5 casos por 1000 crianças^{2,5}. O hepatoblastoma é cerca de duas a seis vezes mais freqüente que o hepatocarcinoma². Em crianças, as metástases hepáticas são representadas principalmente por neuroblastomas, tumor de Wilms e linfomas⁴.

Os tumores benignos são mais raros, sendo na maioria dos casos um achado acidental em exames de imagem abdominal de rotina ou por outra indicação^{1,6,7,8}. Podem ser classificados em císticos ou sólidos, sendo os últimos de origem epitelial ou mesenquimal. Entre os mais comuns na população pediátrica estão o hemangioma e o hemangioendotelioma, de origem mesenquimal; a hiperplasia nodular focal e o adenoma hepático, de origem epitelial. O hamartoma mesenquimal tem origem mista^{1,3,5,6}.

Dentre as formas neoplásicas benignas hepáticas, a hiperplasia nodular focal (HNF), pode ser observada em todos os grupos etários, com 50% dos casos ocorrendo entre 25 e 44 anos e somente 15% dos casos em idade inferior a 16 anos, com predominância no sexo feminino^{1,3,4,5,9}.

A HNF é considerada uma resposta hiperplásica do tecido hepático a um fluxo arterial patologicamente aumentado, devido a uma malformação arterial pré-existente^{3,5,7,8,9,10}. Os anticoncepcionais orais têm um papel controverso nesta lesão, provavelmente atuando como fator de crescimento tumoral^{3,4,5,7,8,10,11,12}.

Tem características clínicas benignas, sendo a grande maioria dos casos assintomáticos e diagnosticados apenas oportunamente em exames de imagem por outra causa abdominal ou em necropsias^{1,3,8}. Entretanto, podem causar sintomas abdominais inespecíficos ou relacionados à compressão de estruturas vizinhas, tais como, dor abdominal inespecífica,

redução do apetite, perda de peso, massa abdominal, saciedade precoce e icterícia obstrutiva^{3,7,13}.

A suspeita diagnóstica é geralmente realizada pela ultra-sonografia, sem alterações laboratoriais significativas, e confirmada por outros exames de imagem, principalmente, tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RM) e cintilografia hepática^{3,6,7}. A biópsia pode ser usada, apesar de controversa^{5,6,12,13,14,15}. De acordo com Kim *et al.*¹³, a TC trifásica deve ser usada como primeiro exame de imagem após a descoberta de lesões hepáticas sólidas e, quando mostrar cicatriz avascular central ou uma artéria que alimenta a lesão, o diagnóstico de HNF pode ser realizado em 90% dos casos. Segundo Fabre *et al.*¹⁶, os critérios clássicos para diagnóstico de HNF tanto pela TC quanto pela RM são hipervascularização com realce durante a fase arterial, lesão homogênea não-encapsulada e a presença de cicatriz central.

O diagnóstico diferencial da HNF se faz com todas as lesões nodulares hepáticas^{3,15}.

A conduta é expectante, com controle por exames de imagem periódicos para avaliar sua evolução, ou em casos sintomáticos é indicada excisão cirúrgica^{1,3,7,8,9,12,13,17}.

A raridade da HNF em crianças e, especialmente, a sua associação a pancreatite aguda de repetição, motivaram a realização deste estudo.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A hiperplasia nodular focal (HNF) de fígado é uma neoplasia benigna considerada rara em crianças, mais frequentemente encontrada em mulheres jovens e sendo incomum em homens, com uma razão homem-mulher que varia de 1:12 segundo Luciani *et al.*, a 1:52,9 segundo Roque *et al.*^{1,3,4,10,18}. Cerca de 50% dos casos ocorrem entre 25 e 44 anos e somente 15% dos casos em idade inferior a 16 anos⁴. Sinônimos encontrados na literatura incluem pseudotumor hepático, nódulo hiperplásico solitário, cirrose focal ou lobar, hepatoma benigno e até mesmo, hamartoma e adenoma³.

Sua etiologia permanece obscura, sendo entretanto considerada uma resposta hiperplásica do parênquima hepático a uma malformação arterial pré-existente, devido a celularidade normal, porém desorganizada e a rica trama vascular presente nestes tumores^{3,5,7,8,9,10}.

Há controvérsia na atuação dos anticoncepcionais orais (ACO) na HNF. Há indícios de que os ACO e os hormônios sexuais femininos endógenos, ao contrário do que ocorre no adenoma hepático, não têm papel na patogênese deste tumor, atuando entretanto como fatores de crescimento na presença da lesão^{4,5,7,8,10,11,12}. A pouca frequência da HNF em crianças, homens e mulheres na pós-menopausa também sustenta esta hipótese¹². Um estudo de caso-controle mostrou que a HNF tende a ser maior em mulheres usuárias de ACO¹¹. Herman *et al.*⁷ sugeriram que a alta prevalência do uso de ACO em pacientes com HNF pode ser explicada pelo fato de a maioria dos casos de HNF ser visto em idade que coincide com o período fértil da mulher. Do mesmo modo, há evidência de que a descontinuação do uso de ACO tenha efeito na redução da lesão¹⁹. Entretanto, tem sido referido que os ACO não têm influência no número ou no tamanho das lesões^{3,12}.

Por outro lado, Wolf *et al.*²⁰ relataram um caso de HNF induzida por intraconazol, e sugeriram a possibilidade de outras drogas atuarem na gênese da HNF, como antiepiléticos, imunossuppressores, agentes anti-neoplásicos, esteróides e griseofulvina. Prasad *et al.*¹⁸ descreveram um caso de HNF em menino, cuja mãe havia usado prednisona e progesterona durante a gestação.

É um tumor de origem de tecido epitelial, que se apresenta como lesão única em cerca de 70% dos pacientes e em 30%, duas a cinco lesões são encontradas^{7,8}. Lesões múltiplas podem ocorrer em até um terço dos casos, e outras malformações vasculares podem estar presentes como hemangioma, malformação vascular do sistema nervoso central, displasia arterial sistêmica, meningioma e astrocitoma^{3,5,8,12,21}.

A maioria dos pacientes é assintomática, e a tumoração geralmente é encontrada na palpação abdominal de rotina ou pelos pais, durante exame de imagem abdominal por outra causa ou são achados de necropsia^{1,3,8}.

Sinais e sintomas relacionados a HNF em crianças incluem dor abdominal inespecífica, redução do apetite, perda de peso, massa abdominal palpável e hepatomegalia³. Em tumores hepáticos maiores, saciedade precoce e icterícia podem ocorrer, e estão relacionados à compressão de estruturas vizinhas¹³. Tepetes *et al.*²² relataram um paciente com prurido intratável, fadiga, icterícia e falência funcional progressiva do fígado devido ao crescimento do tumor e substituição do parênquima hepático.

As provas bioquímicas hepáticas na HNF geralmente são normais, entretanto uma elevação discreta das transaminases e da gama-glutamil transpeptidase (gama-G T) pode ocorrer^{7,9,12,16,17,23}. Segundo Gnansounou *et al.*²³, a elevação nos níveis de gama-G T pode ocorrer pela compressão de pequenos ductos biliares em lesões maiores. Leconte *et al.*¹² encontraram testes de função hepática normais ou aumento discreto nos níveis de gama-G T e das aminotransferases na análise de 14 casos de HNF comprovada por biópsia. Em todos, os níveis de alfa-feto proteína eram normais. Por outro lado, Fabre *et al.*¹⁶ encontraram elevação de todos os parâmetros de bioquímica hepática em 9 pacientes com HNF atípica.

A ultra-sonografia (USG) normalmente mostra uma massa sólida, homogênea, bem delimitada e com ecogenicidade aumentada, embora diminuição da ecogenicidade tenha sido encontrada, bem como isoecogenicidade^{7,23}. Pode ser visibilizado um aumento das artérias viscerais, com grandes vasos que alimentam a HNF²³. Segundo Rodes *et al.*⁹, a USG raramente consegue mostrar a cicatriz central típica da HNF. Um estudo referiu o uso da USG com Doppler colorido e com *power* Doppler na diferenciação entre HNF e adenoma hepático⁷.

A tomografia computadorizada (TC) mostra uma área hipodensa, que transitoriamente aumenta de densidade após injeção de contraste²³. Na fase arterial, a lesão tem um enchimento sanguíneo homogêneo e maior que o parênquima adjacente. Porém o contraste é

rapidamente retirado, mostrando sua intensa vascularização, não havendo distinção entre o tumor e o tecido normal⁵. A cicatriz central é mais facilmente visualizada em lesões maiores, e caracteriza-se por uma área central hipoatenuada^{5,23}. Os vasos que acompanham a cicatriz estrelada também podem ser visualizados, e a identificação dos vasos periféricos bem como o deslocamento dos vasos normais adjacentes à lesão, ajudam a caracterizar a massa²³. Kim *et al.*¹³, relataram que a TC trifásica deve ser usada como primeiro exame de imagem após a descoberta de lesões hepáticas sólidas e, quando mostrar cicatriz avascular central ou uma artéria que alimenta a lesão, o diagnóstico de HNF pode ser realizado em 90% dos casos. Pode-se ver também uma superfície lisa, sua localização subcapsular e margens tumorais bem definidas⁵. Calcificações podem ocorrer em 1% dos casos, e como o hepatocarcinoma fibrolamelar freqüentemente às contém, a diferenciação com esta forma tumoral pode ser difícil^{5,13}. Um estudo encontrou achados atípicos à TC, tais como, tamanho maior que 5 cm, ausência de cicatriz central, hipodensidade em imagem na fase arterial, múltiplos focos, além das calcificações já mencionadas¹³.

A ressonância nuclear magnética (RM) tem sensibilidade de 70% e especificidade de 98%, com sinais radiológicos semelhantes à TC, e alguns estudos têm demonstrado sua importância no diagnóstico da HNF^{7,16}. No entanto, como a HNF é composta por células normais apenas organizadas de maneira irregular, a massa freqüentemente apresenta sinais similares e indistinguíveis do parênquima hepático adjacente. Critérios radiológicos para diagnóstico de HNF à RM incluem, isosinal ou leve hiposinal em imagens em T1 e isosinal ou discreto hipersinal em T2, cicatriz central com sinal hipointenso em T1 e hipersinal em T2, padrão de enchimento vascular contrastado, semelhante à TC, com marcado realce na fase arterial após injeção de contraste, acúmulo de contraste na área central em T1, intensidade de sinal homogênea e ausência de cápsula^{5,7,10,11,13,23}. Quando a massa apresenta estas características típicas, o diagnóstico pode ser firmado com certeza²³. No entanto foi referido que, se houver ausência de cicatriz estrelada central ou marcada hiperintensidade em T2, outro diagnóstico deve ser considerado²³.

Outro estudo relatou que a cintilografia hepática tem baixa sensibilidade porém alta especificidade, sendo que quando este exame sugerisse o diagnóstico, nenhuma outra forma de investigação era realizada⁷.

A angiografia hepática mostra um tumor hipervascularizado, com um suprimento vascular central através da cicatriz estrelada, e que se ramifica para a periferia como os “aros de uma roda”⁹.

O uso da biópsia por agulha fina é controverso, principalmente devido às suas complicações e desvantagens, não sendo recomendado por vários autores^{5,6,7,13,14}. De acordo com Rodes *et al.*⁹, a possibilidade de disseminação do tumor ao longo da trajetória da agulha é rara, porém existe. Segundo Kim *et al.*¹³, a biópsia percutânea tem sensibilidade de apenas 60 a 82% para doenças hepáticas difusas, o que pode levar a diagnósticos falso-negativos. No entanto, Fabre *et al.*¹⁶ recomendaram a realização deste procedimento guiado por USG, em tumores atípicos onde há dúvida diagnóstica nos exames de imagem, considerando que até 20 a 40% dos tumores ressecados sem diagnóstico são HNF atípicas, o que evitaria a ressecção cirúrgica. Assim sendo, referiram que a ausência de critérios radiológicos típicos não exclui um possível diagnóstico pela biópsia, e que quando contra-indicada, esta pode ser realizada por laparoscopia¹⁶. Do mesmo modo, outro estudo recomendou a utilização da biópsia quando as características clínicas ou radiológicas da HNF não estiverem presentes, ou quando houver aumento da lesão¹².

A aparência típica da HNF a macroscopia é de uma massa nodular e lobulada, que geralmente é bem delimitada e não encapsulada³.

Os achados típicos à microscopia são de hepatócitos normais e células de Kupffer, havendo proeminente proliferação ductal e um infiltrado inflamatório com linfócitos e neutrófilos entre o parênquima e um septo fibroso que pode formar uma cicatriz central estrelada. Esta cicatriz estrelada é típica, porém é encontrada somente em cerca de 70% dos casos^{1,5}. Junto a esta, há uma ou mais artérias que alimentam a lesão e geralmente são alargadas e anômalas, o que reduz a resistência vascular e proporciona um aumento do fluxo sanguíneo no tumor, do centro para a periferia. A hiperplasia celular que ocorre, termina quando os sinusóides são comprimidos e a resistência vascular aumenta, diminuindo o fluxo de sangue^{3,5,7,8}. Outra teoria refere que os capilares que drenam as artérias anômalas do septo fibroso para os sinusóides reduzem a alta pressão sanguínea funcionando como uma espécie de sistema circulatório de contenção. Como os sinusóides adjacentes não estão dilatados, supõe-se que a HNF teria esfíncteres pré-capilares competentes que fariam esta redução do fluxo. Este mesmo estudo de hemodinâmica mostrou que a HNF não possui irrigação pela veia porta ou fluxo sanguíneo portal, o que é confirmado pelo tratamento bem sucedido de

lesões sintomáticas pela ligadura ou embolização da artéria hepática¹⁷. Do mesmo modo, Kinjo *et al.*²⁴ relataram um caso de ausência congênita da veia porta associada a HNF e a cisto congênito do ducto colédoco. Fukukura *et al.*¹⁷ demonstraram que o fluxo sanguíneo na HNF drena para veias hepáticas adjacentes à lesão, via sinusóides perinodulares ou vênulas. Portanto, a opacificação da veia hepática visualizada pela angiografia é uma característica da HNF, e pode ser usada como diagnóstico diferencial com o carcinoma hepatocelular¹⁷. Em comparação com o parênquima normal adjacente, na maioria dos casos há algum grau de esteatose hepática na histologia¹⁶.

Entre as formas não clássicas de HNF estão a telangiectásica, que geralmente ocorre em pacientes com HNF múltipla e faz diagnóstico diferencial com adenoma hepático; a forma mista de hiperplasia adenomatosa; e a forma com citologia atípica, que pode ser confundida com carcinoma hepatocelular. Em todas, há ausência de cicatriz estrelada central e o diagnóstico diferencial é difícil¹⁶.

O diagnóstico diferencial da HNF deve ser realizado com todas as lesões hepáticas nodulares, principalmente com o hepatoblastoma, o carcinoma hepatocelular bem diferenciado e o adenoma hepático. Hemangioma, hiperplasia regenerativa nodular, hiperplasia compensatória, gordura focal hepática e transformação nodular parcial também podem gerar dúvidas^{3,6,15}.

O hepatoblastoma (HB) é o tumor primário de fígado mais comum na população pediátrica, com uma incidência que varia de 0,5 a 1,5 casos em 1000 crianças². Ocorre nos primeiros 3 anos de vida, com média de idade de 16 meses à apresentação, e possui incidência duas vezes maior em meninos^{1,2}. O HB geralmente se apresenta como uma grande massa tumoral solitária no hipocôndrio direito, localizado mais comumente no lobo direito¹. Na maioria dos casos não tem sintomatologia típica além da grande massa tumoral, porém pode cursar com perda de peso, anorexia, vômitos e dor abdominal^{1,2}. Estes sintomas geralmente ocorrem em estados avançados da doença². Mais raramente em alguns meninos pode ser notado o aparecimento de puberdade precoce, voz grossa ou crescimento dos genitais pelo aumento da gonadotrofina coriônica^{1,2}. Anemia e trombocitose são bastante comuns, e o nível sérico de alfa-feto proteína está aumentado em cerca de 85 a 90% dos HB^{1,2}. O exame ultrassonográfico indica massa tumoral heterogênea com ou sem áreas de necrose central, dependendo do tamanho do tumor¹. A TC mostra uma baixa atenuação em comparação com o

parênquima normal, e pode mostrar metástases pulmonares não visíveis pelos raios-X. A RM define a lesão e as veias hepáticas sem necessidade de contraste².

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia maligna de fígado mais comum em adultos, porém na população pediátrica é o segundo tumor primário maligno mais freqüente e o carcinoma mais freqüente na infância^{1,5}. É um tumor de crianças maiores, com pico de incidência entre 10 e 14 anos, e há uma maior prevalência no sexo masculino². Entre os fatores responsabilizados pela etiopatogenia do hepatocarcinoma estão a cirrose, o vírus da hepatite B, drogas e toxinas como a aflotoxina, ACO e andrógenos¹. Dor abdominal, presença de massa e distensão abdominal, bem como icterícia podem ocorrer². Anemia e trombocitose podem estar presentes, apesar de serem mais comuns no HB, e os níveis de alfa-feto proteína estão aumentados em cerca de 60 a 90% dos casos de CHC. Em pacientes com a variante fibrolamelar, a alfa-feto proteína é normal mas a capacidade de ligação da vitamina B12 insaturada pode ser usada como marcador da lesão². A USG mostra uma massa sólida intra-hepática, geralmente não cística com hiperecogenicidade. A TC e a RM apresentam imagens semelhantes ao HB². Os vasos eferentes do CHC são derivados principalmente de ramos da veia porta, e apenas 1,8% dos casos de CHC têm opacificação da veia hepática à angiografia¹⁷. Em crianças existem dois subtipos de CHC. O primeiro tem padrão trabecular semelhante ao do adulto, onde há células gigantes, mitoses freqüentes e, evidência de cirrose no parênquima não comprometido com a lesão pode ser observada em cerca de 10 a 70 % dos casos². A variante fibrolamelar ocorre em fígados não cirróticos, mitoses são raras, as células tumorais são fortemente eosinofílicas, e há um amplo septo fibroso dividindo os hepatócitos em finas colunas celulares ou em grandes nódulos².

O adenoma hepatocelular (AH) é uma neoplasia hepática benigna, que afeta geralmente mulheres jovens, sendo pouco freqüente em crianças. Sua incidência tem aumentado a partir de 1970, provavelmente pelo advento e ampla utilização dos anticoncepcionais orais^{1,5,6,7,25}. Da mesma forma, AH associado à gravidez podem vir a crescer e romper, apesar de não se saber precisamente a relação entre hormônios sexuais exógenos e gravidez com AH²⁵. Pacientes com AH geralmente apresentam dor abdominal inespecífica, porém o quadro pode iniciar com abdome agudo hemorrágico ou comprometimento hemodinâmico devido à alta incidência de sangramento^{5,6,7,9,26}. A diferenciação entre o AH e a HNF nem sempre é fácil⁹. Aumentos da fosfatase alcalina e da gama-glutamil transpeptidase podem ocorrer devido ao tamanho do tumor ou pelo sangramento intra-tumoral, embora a diferenciação entre AH e

HNF não possa ser realizada apenas clínica ou laboratorialmente⁷. De acordo com Herman *et al.*⁷, cintilografia hepática tem baixa sensibilidade com alta especificidade para o diagnóstico diferencial. Segundo Kim *et al.*¹³, o diagnóstico de adenoma pode ser feito quando a TC mostrar hemorragia intra-lesional associada a hematoma ou necrose. De acordo com Weimann *et al.*⁶, a hipervascularização e a proliferação de ductos biliares visto na colecintilografia com Tecnécio 99 permite a diferenciação da HNF do AH e CHC. A angiografia hepática mostra que no AH o suprimento vascular inicia na periferia e passa através da região central⁹. Os AH devem ser tratados cirurgicamente não apenas pelo fato de sangramentos ocorrerem em 20 a 25% dos casos, mas também porque a malignização destes tumores já foi relatada^{3,6,7,13,25}, especialmente para CHC⁹.

Uma atitude conservadora, com controle ultra-sonográfico a cada seis meses e, se for o caso, interrupção do uso de anticoncepcional oral, é a conduta para HNF assintomática³. Um estudo sugeriu o controle semestral com tomografia computadorizada¹³. No entanto segundo Leconte *et al.*¹², em HNF assintomática e comprovada por histologia nenhum acompanhamento é necessário. Quando não há comprovação histológica e o paciente assintomático tem ausência de história de malignidade ou doença hepática crônica que possa predispor ao CHC, estudos bioquímicos normais ou subnormais com níveis de alfa-feto proteína normais, e achados de imagem sugestivos de HNF, deve-se fazer um controle anual. Apesar de sugerir que este acompanhamento anual possa ser proscrito se a lesão se mantiver estável ou regredir, o estudo não especifica após quanto tempo de seguimento esta conduta pode ser tomada¹².

O tratamento cirúrgico com ressecção completa da lesão é indicado em pacientes sintomáticos ou quando há dificuldade diagnóstica, complicações, compressão de órgãos adjacentes ou progressão da tumoração^{3,6,7,8,17,27}. Além disso, a decisão entre uma conduta expectante e a intervenção cirúrgica deve basear-se em critérios individuais, como idade, sintomas, complicações, tamanho e localização da tumoração³. Segundo Weimann *et al.*⁶, a intervenção cirúrgica em lesões com diagnóstico duvidoso permite a ressecção de adenomas e tumores malignos, bem como a diferenciação histológica da HNF e hemangiomas. De acordo com Kim *et al.*¹³, quando a decisão para o tratamento de lesões hepáticas benignas é a ressecção cirúrgica, os resultados são favoráveis e a morbidade é pequena. Ligadura ou embolização da artéria hepática ou cirurgia vídeo-laparoscópica também podem ser

realizadas^{3,17,23,27,28}. Pacientes com lesões irresssecáveis ou muito grandes são candidatos a transplante hepático^{3,7,8,17,27}.

A HNF tem excelente prognóstico e, apesar de já ter sido descrita como hospedeira para adenocarcinomas metastáticos de reto e sarcoma de Ewing, não há evidência de sua transformação maligna e sua ruptura ou sangramento é pouco freqüente^{3,12,21}. Seu curso natural pode ser variável e a redução do tamanho do tumor não é rara¹². Tem sido referida a resolução completa da lesão em até 50% dos casos, com acompanhamento ultra-sonográfico ao longo de 33 meses^{3,7,12,21}.

3. OBJETIVO

Relatar um caso de hiperplasia nodular focal de fígado com pancreatite aguda de repetição e realizar uma revisão da literatura.

4. RELATO DO CASO

J. M. R., branca, sexo feminino, 10 anos de idade, natural e procedente de Florianópolis.

Em fevereiro de 2002 apresentou queixa de dor abdominal intensa, não específica, difusa, porém mais evidente em epigástrio, associada a vômitos. Sem outras queixas.

Ao exame, apresentava-se em bom estado geral, hidratada e uma palidez de duas cruzes em quatro. Abdômen plano, pouco distendido, redução dos ruídos hidro-aéreos, com defesa e doloroso difusamente à palpação. Presença do sinal de Blumberg, fígado palpável a 3 cm do rebordo costal direito e baço a 4 cm do esquerdo. O restante do exame físico estava sem alterações. Não havia sinais de puberdade.

Dosagem sérica da amilase em 2623 U/L (normal 25 a 125 U/L), lipase em 6211 U/L (normal 13 a 60 U/L), bilirrubinas total em 2,5 mg/dl (normal 0,3 a 1,2 mg/dl), direta em 0,9 mg/dl e indireta em 1,6 mg/dl. Hemograma com leucocitose sem desvio à esquerda. Dosagens de glicemia, uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio e transaminases dentro dos padrões da normalidade.

Exame radiográfico do abdômen e tórax sem particularidades.

A ultra-sonografia (USG) abdominal mostrou uma lesão expansiva sólida, homogênea em lobo direito do fígado, com medidas de 9,0 x 7,8 x 8,3 cm. Pâncreas difusamente aumentado de volume, porém com ecotextura preservada, e presença de líquido livre na cavidade pélvica em quantidade moderada. Demais estruturas sem alterações. (Figura 1).

No mesmo dia, foi realizada tomografia computadorizada helicoidal de abdômen e pelve com contraste (TC), que mostrou fígado de morfologia e dimensões habituais, apresentando massa hipodensa centrada sobre o segmento IV, com pequeno comprometimento dos segmentos V e VIII, medindo cerca de 10,0 x 9,5 x 7,1 cm. Massa de contornos bem definidos, delimitada por halo hipodenso, sugestivo de cápsula, com impregnação heterogênea do contraste endovenoso. Notaram-se imagens sugestivas de septações radiais em seu interior, sem sinais de infiltração tumoral. Pâncreas de morfologia habitual e densidade conservada, apresentando discreto espessamento difuso, e pequena quantidade de líquido livre na cavidade pélvica. Demais estruturas normais. Foi sugerido como principal hipótese diagnóstica

hepatocarcinoma fibrolamelar, sem no entanto, descartar a possibilidade de hepatocarcinoma de outro tipo ou metástase, e pancreatite ou variação anatômica. (Figura 2).

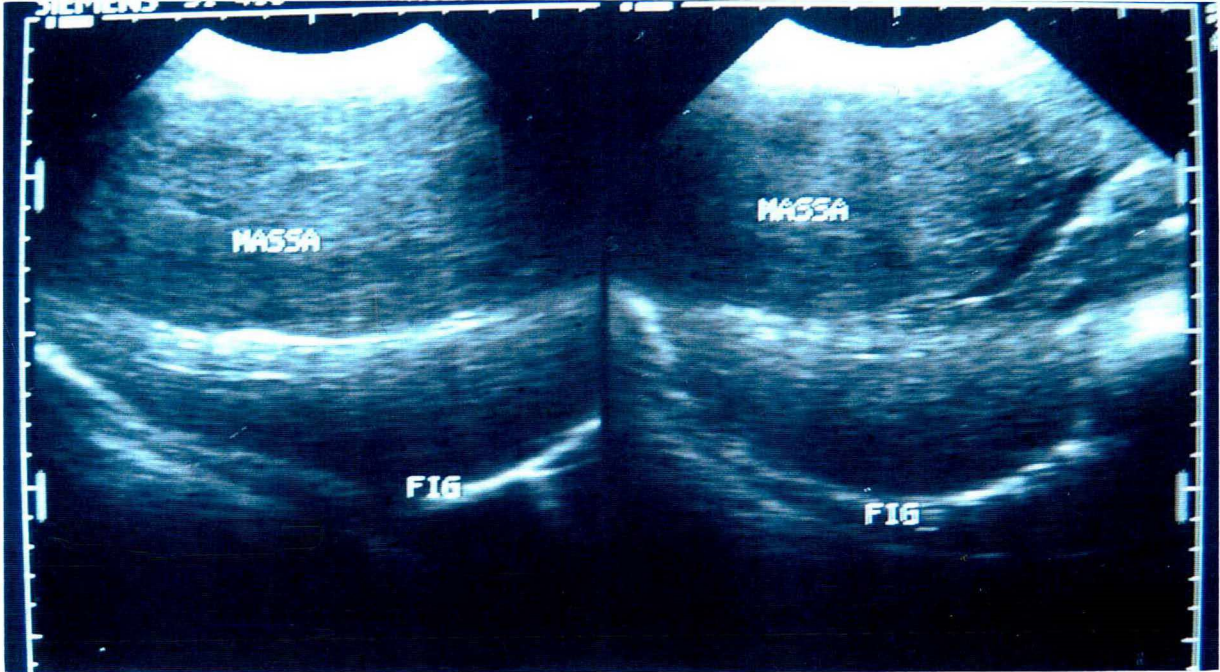


Figura 1 – Imagem de USG abdominal mostrando presença de massa hepática sólida.

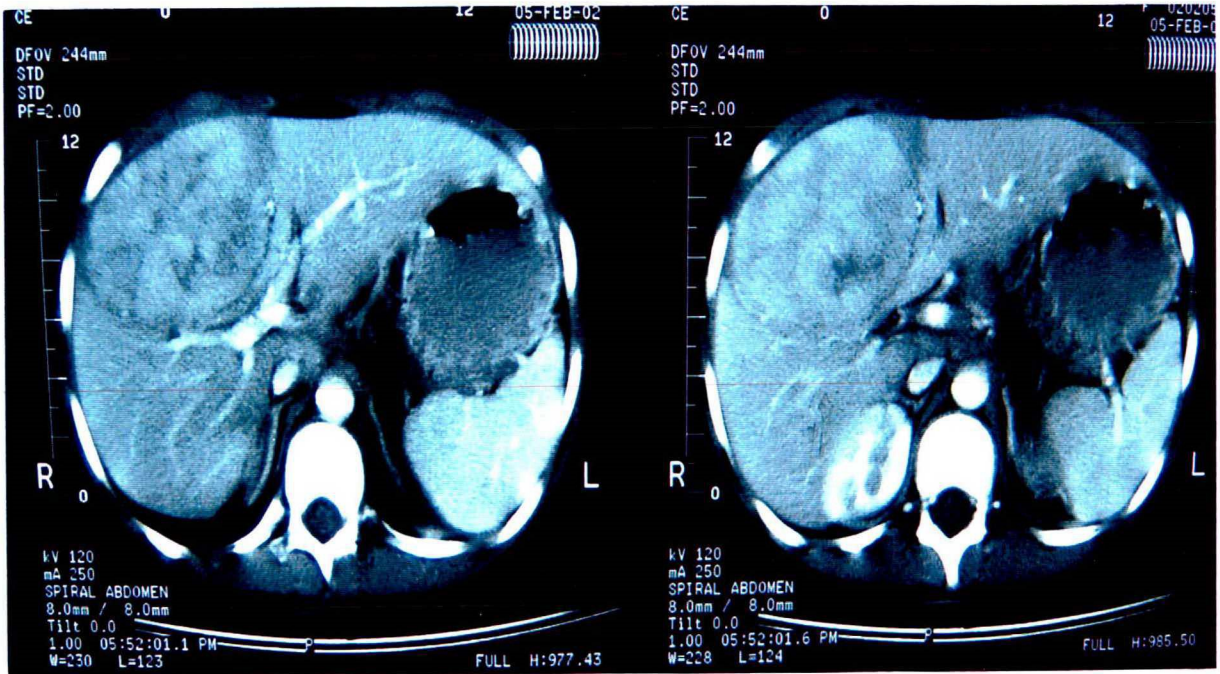


Figura 2 – Imagem de TC de abdômen mostrando massa hepática com septações radiais e halo hipodenso.

Foram diagnosticadas pancreatite aguda e massa hepática a investigar, e realizado o tratamento clínico, com repouso alimentar, analgésicos, antieméticos, inibidor de bomba de prótons e nutrição parenteral.

Durante a internação no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), foi realizada dosagem da gama-glutamil transpeptidase e alfa-feto proteína com valores normais. Do mesmo modo, o HbsAg, o anticorpo anti-HbC IgM e o anticorpo anti-HbC foram negativos.

Foi submetida a uma punção aspirativa com agulha fina, sendo o resultado histológico negativo para malignidade.

Após a punção, realizou-se USG com *power* Doppler que mostrou massa hepática com pequenos vasos em seu interior e vasos deslocados circundando a massa, sugestivo de hiperplasia nodular focal (HNF). (Figura 3).

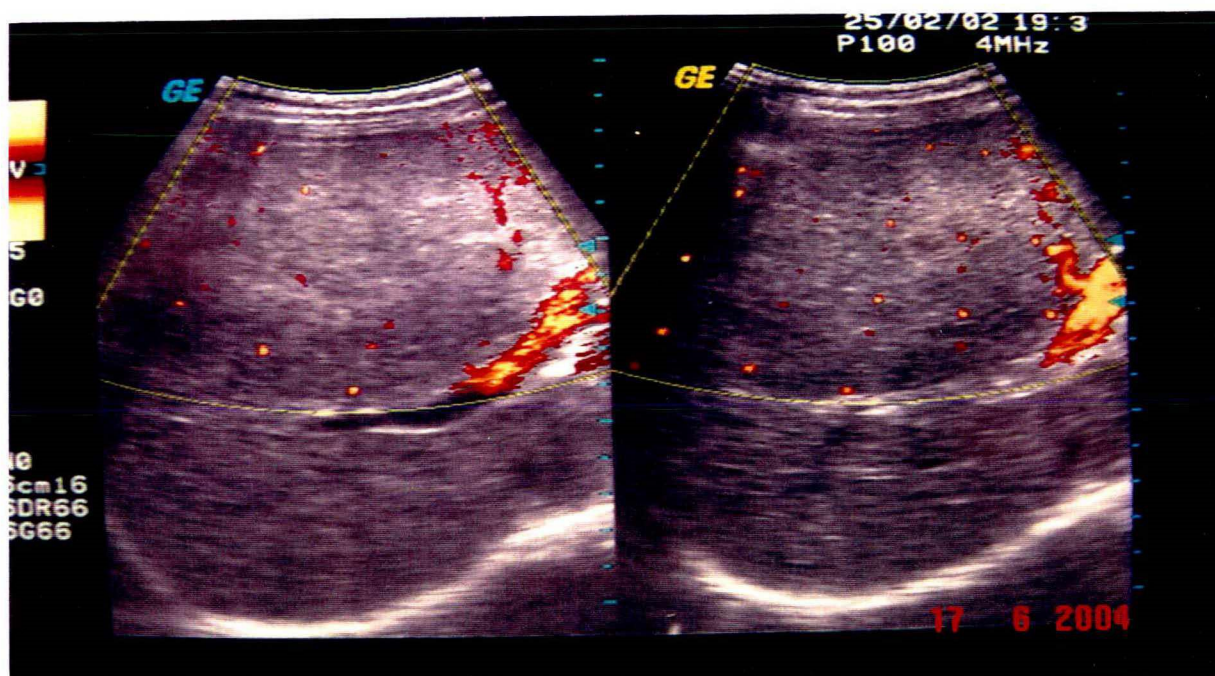


Figura 3 – Imagem de USG com *power* Doppler sugestiva de HNF.

A paciente evoluiu bem e teve alta hospitalar assintomática, sendo encaminhada para acompanhamento ambulatorial. Última dosagem da amilase em 442 U/L e demais exames laboratoriais normais.

Um mês após a internação, foi submetida à nova USG que mostrou lesão expansiva sólida, de contornos bem definidos, hipocóica, no lobo direito, com medidas de 11 x 9,0 x

7,5 cm. Pâncreas normal e cavidade abdominal sem ascite. Dosagem sérica da lipase em 170 U/L e da amilase, 107 U/L.

Dois meses após a primeira crise internou, pela segunda vez no HJG, com quadro clínico semelhante ao anterior e sugestivo de pancreatite aguda, com dosagens séricas da amilase em 813 U/L, lipase em 2691 U/L, hemograma com leucocitose e desvio à esquerda. Transaminases, velocidade de hemossedimentação, bilirrubina total e frações e provas de função renal normais.

Devido a suspeita de compressão do ducto de Wirsung pela massa, foi realizada uma colangiorressonância nuclear magnética (CRM) que mostrou fígado com dimensões aumentadas e lesão expansiva nos segmentos hepáticos VIII e V, apresentando isosinal em T1 e discreto hipersinal em T2. Presença de cicatriz central estrelada, com hipersinal em T2 e realce homogêneo após contraste, medindo em torno de 9,0 x 9,0 x 10,5 cm. A lesão promovia compressão sobre o sistema portal e deslocamento dos vasos intra-hepáticos. Havia pequeno aumento das dimensões do baço, pâncreas normal e ducto de Wirsung bem individualizado e de aspecto normal. Demais estruturas sem particularidades. O exame concluiu que a lesão era compatível com HNF. (Figura 4).



Figura 4 – Imagem de CRM mostrando massa hepática apresentando cicatriz central com hipersinal em T2, compatível com HNF.

A paciente evoluiu bem com o tratamento clínico para pancreatite, e obteve alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial com a cirurgia pediátrica do HJGG.

A paciente ainda apresentou mais dois episódios de pancreatite aguda, com cerca de três e cinco meses após esta última crise.

Novamente, por suspeita de compressão do ducto pancreático principal, realizou-se nova CRM que mostrou lesão expansiva hepática com sinais radiológicos semelhantes a anterior, porém com compressão da cabeça pancreática e do terço médio do ducto colédoco. Havia pequeno aumento das dimensões da cabeça do pâncreas, associado à dilatação do ducto de Wirsung, sendo então indicado o tratamento cirúrgico. (Figuras 5 e 6).

Em janeiro de 2003, foi submetida à operação, sendo encontrado fígado com lobo direito aumentado de volume e com várias aderências ao peritônio e ao diafragma. O hilo hepático e a veia cava foram identificados, dissecados e isolados, e foi feito o isolamento e reparo da veia cava supra-hepática. Foi realizada incisão longitudinal da face anterior do lobo direito, com descolamento digital da massa e sua completa excisão.

A análise histológica da peça cirúrgica mostrou células hepáticas normais e células de Kupffer, com proliferação ductal e infiltrado inflamatório com linfócitos e neutrófilos entre o parênquima e um septo fibroso, compatível com HNF de fígado.

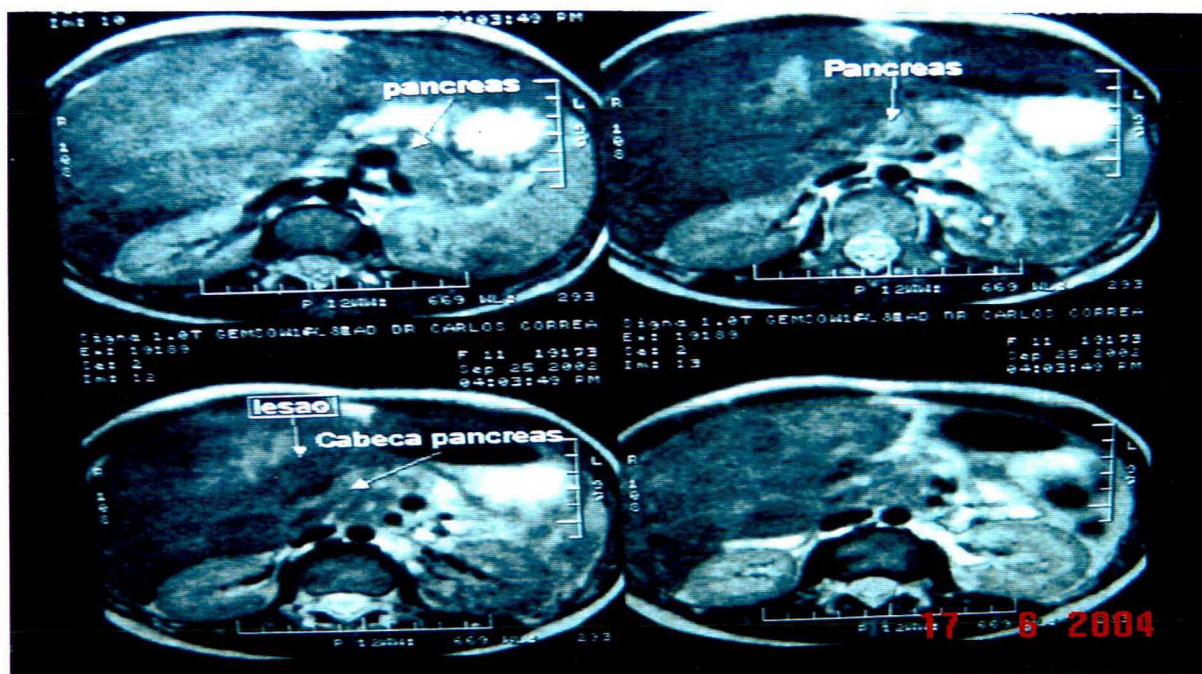


Figura 5 – Imagem de CRM mostrando massa hepática compatível com HNF, causando compressão da cabeça do pâncreas.

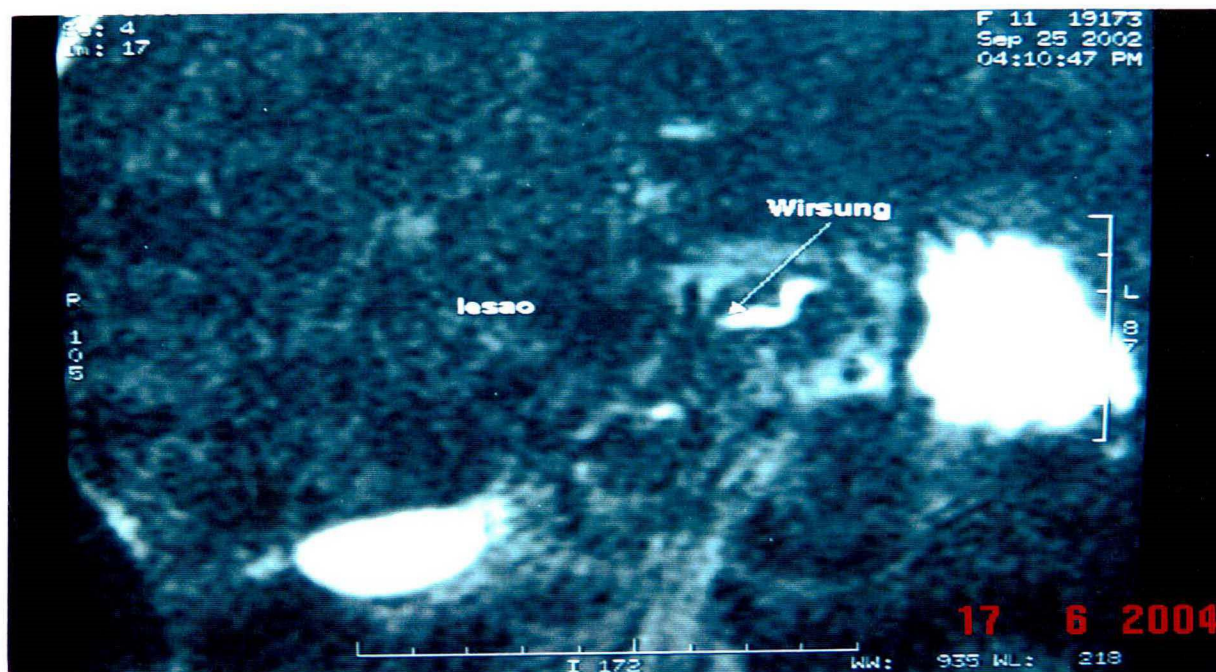


Figura 6 – Imagem de CRM mostrando compressão da cabeça do pâncreas pela massa hepática causando dilatação do ducto de Wirsung.

A paciente evoluiu sem intercorrências e recebeu alta hospitalar no 8º dia de pós-operatório.

Dois meses após, em consulta ambulatorial para avaliação, encontrava-se assintomática.

Com cinco meses de pós-operatório, permanecia sem queixas clínicas e a USG abdominal mostrou fígado com características normais, com dilatação da veia porta e ramificações na área central do fígado, e imagem ovalar hipoeecóica do lobo direito, compatível com cisto de conteúdo espesso, sugestivo de hematoma ou bilioma residuais. (Figura 7).

Após 11 meses da operação, mantinha-se clinicamente bem e a USG abdominal mostrou calcificações localizadas no segmento VIII do fígado.

Na última avaliação, com 17 meses de pós-operatório, permanecia sem sintomas e a USG abdominal mostrou fígado de características normais com septo fibroso sugestivo de cicatriz cirúrgica. (Figura 8).

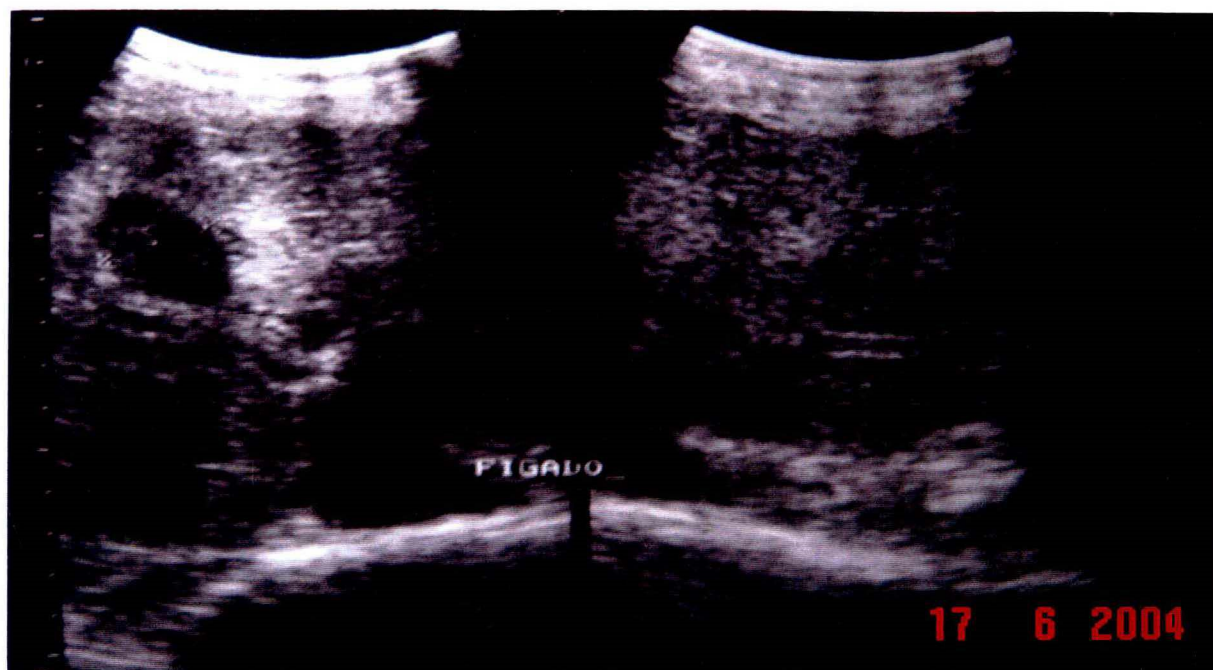


Figura 7 – Imagem de USG abdominal mostrando coleção cística intra-hepática.

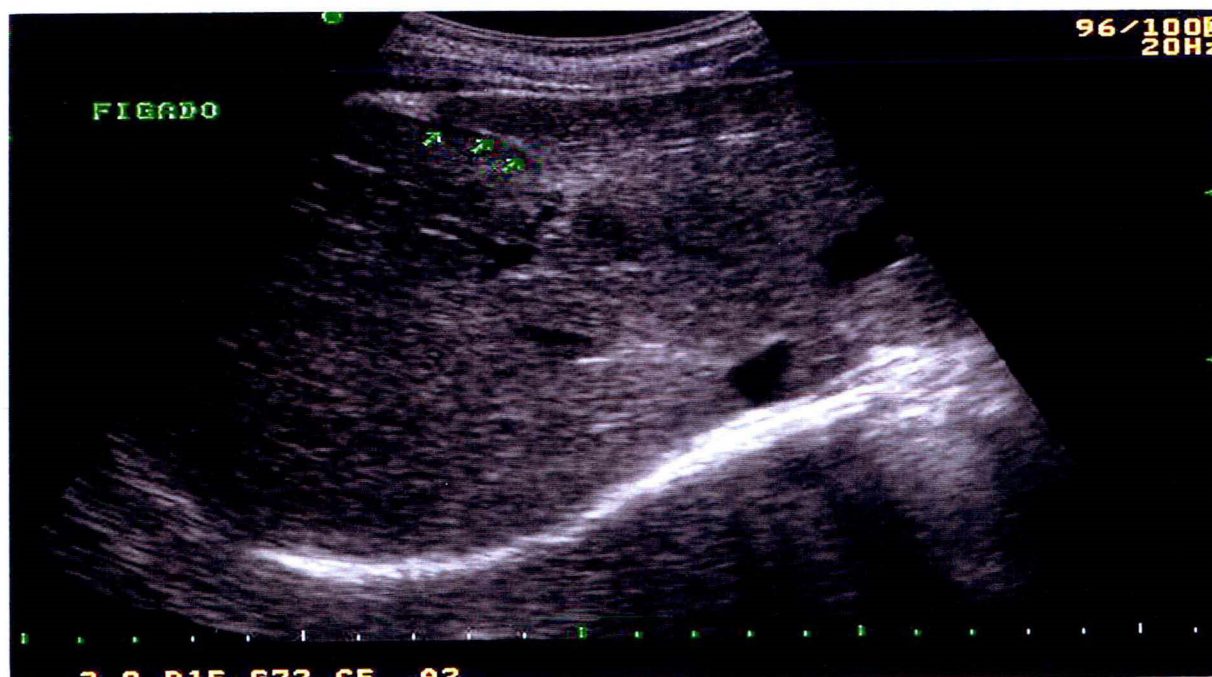


Figura 8 – Imagem de USG abdominal mostrando septo fibroso intra-hepático.

5. DISCUSSÃO

As neoplasias hepáticas são pouco freqüentes na população pediátrica, representando cerca de 2 a 4% de todos os tumores na infância, excetuando-se os de origem linfóide, sendo que os tumores benignos representam 20 a 30% das neoplasias primárias de fígado^{1,2}.

A hiperplasia nodular focal (HNF) é uma neoplasia benigna de origem epitelial, mais comum no sexo feminino e, apesar de ocorrer em todas as idades, é predominante entre os 25 e 44 anos de idade^{1,3,4,10,18}. É pouco freqüente em crianças, homens e mulheres na pós-menopausa, sendo que apenas 15% dos casos ocorrem em idade inferior a 16 anos^{4,12}. A paciente deste estudo é do sexo feminino com 10 anos de idade, e ao diagnóstico encontrava-se em faixa etária de pouca prevalência para HNF.

Tem sido referido que os anticoncepcionais orais (ACO) e hormônios sexuais endógenos podem influenciar no crescimento da tumoração^{3,4,5,7,8,10,11,12,19}. Segundo Freitas *et al.*²⁹, após a infância, o desenvolvimento puberal feminino inicia por volta dos 8 a 9 anos de idade, com aumento das taxas de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH) e estrogênio. Embora a paciente não apresentasse sinais de puberdade ao exame físico e não fizesse uso de ACO ou qualquer outra medicação que pudesse ser relacionada, a lesão apresentou crescimento comprovado por exames de imagem consecutivos. Pode-se, então, supor que este aumento tenha coincidido com o início da elevação dos hormônios sexuais endógenos ou que a lesão apresentou crescimento sem causa etiológica definida.

A HNF é geralmente assintomática podendo, entretanto, causar sintomas como dor abdominal inespecífica, redução do apetite, perda de peso, e sinais como massa abdominal palpável e hepatomegalia^{1,3,7,8,13}. Kim *et al.*¹³ relataram, entre os sintomas obstrutivos causados por tumores hepáticos, a saciedade precoce e a icterícia. Tepetes *et al.*²² referem o caso de um paciente com prurido intratável, fadiga, icterícia e falência funcional progressiva do fígado devido ao crescimento do tumor e substituição do parênquima hepático. No presente caso, a paciente apresentou crises de pancreatite aguda, caracterizadas por dor abdominal em faixa ou queimação, dor lombar, náuseas e vômitos, bem como fígado palpável ao exame físico. Não foi encontrada na literatura médica pesquisada, referência a HNF em associação a pancreatite de repetição.

Vários autores relataram que na HNF, geralmente, os exames de função hepática são normais^{7,9,12,16,17,23}. Leconte *et al.*¹² encontraram testes de função hepática normais ou aumento discreto nos níveis de gama-glutamil transpeptidase (gama-G T) e das aminotransferases na análise de 14 casos de HNF, comprovados pela histologia. Em todos, os níveis de alfa-feto proteína eram normais. Segundo Gnansounou *et al.*²³, a elevação nos níveis de gama-G T pode ocorrer pela compressão de pequenos ductos biliares em lesões maiores. No caso relatado, as provas hepáticas não apresentaram alteração. Os níveis séricos das transaminases, gama-G T e alfa-feto proteína eram normais, apesar de pequeno aumento nos níveis de bilirrubinas total (2,5 mg/dl) e frações (direta 0,9 mg/dl e indireta 1,6 mg/dl) no primeiro episódio de pancreatite. No entanto, alterações laboratoriais como, aumento da amilase e da lipase séricas e hemograma com leucocitose e desvio à esquerda, atribuídos às crises de pancreatite aguda, não haviam sido associados a HNF na literatura pesquisada.

Tem sido referido que a ultra-sonografia abdominal (USG) normalmente mostra uma massa sólida, homogênea, bem delimitada e com ecogenicidade aumentada, embora imagens hipoeecóicas e isoecóicas tenham sido encontradas^{7,23}. Nesse estudo as ultra-sonografias mostraram resultados semelhantes à literatura, sendo que em uma delas a lesão apresentou sinais hipoeecóicos, pouco freqüentes.

A tomografia computadorizada (TC) mostra uma área hipodensa que aumenta de densidade transitoriamente, após injeção de contraste. Este é rapidamente retirado, mostrando a intensa vascularização da lesão^{5,23}. Na fase arterial, a massa tem um enchimento sanguíneo homogêneo e maior que o parênquima adjacente⁵. A cicatriz central é mais facilmente visualizada em lesões maiores, e caracteriza-se por uma área central hipoatenuada^{5,23}. Os vasos que acompanham a cicatriz estrelada também podem ser visualizados e a identificação dos vasos periféricos, bem como o deslocamento dos vasos normais adjacentes à lesão, ajudam a caracterizar a massa²³. Pode-se ver também uma superfície lisa, sua localização subcapsular e margens tumorais bem definidas⁵. Calcificações podem ocorrer em 1% dos casos^{5,13}.

Kim *et al.*¹³ relataram achados atípicos à TC, tais como, tamanho maior que 5 cm, ausência de cicatriz central, hipodensidade em imagem na fase arterial, múltiplos focos, além de calcificações¹³. Nesse caso, a paciente apresentou massa hipodensa à TC, medindo cerca de 10,0 x 9,5 x 7,1 cm, com ausência de cicatriz estrelada central, bem como, presença de septações radiais em seu interior e halo hipodenso sugestivo de cápsula. Com a comprovação

histológica da peça cirúrgica ressecada, pode-se concluir que a TC nesse caso mostrou achados atípicos, inclusive com septações radiais e halo hipodenso.

O uso da biópsia por agulha fina é controverso não sendo recomendado por vários autores^{5,6,7,13,14}. A ocorrência de disseminação do tumor ao longo da inserção da agulha e a baixa sensibilidade do exame, estão entre as complicações e desvantagens do procedimento^{9,13}. No entanto, Fabre *et al.*¹⁶ recomendaram a realização deste procedimento guiado por USG, em tumores atípicos onde há dúvida diagnóstica nos exames de imagem. Do mesmo modo, outro estudo recomendou a utilização da biópsia quando as características clínicas ou radiológicas da HNF não estiverem presentes, ou quando houver aumento da lesão¹². No presente caso optou-se pela realização da punção aspirativa por agulha fina, devido aos achados pouco frequentes na TC, que sugeriram o diagnóstico de carcinoma fibrolamelar, carcinoma de outro tipo ou, ainda, metástase. No entanto, a histologia mostrou células dentro dos padrões da normalidade, sendo negativa para malignidade.

Herman *et al.*⁷ relataram que a USG com Doppler colorido e com *power* Doppler pode ser usada na diferenciação entre HNF e adenoma hepático (AH), e que este exame pode ser promissor no diagnóstico da HNF no futuro. Neste estudo, a USG com *power* Doppler, realizada após a histologia negativa para malignidade, foi o primeiro exame a sugerir o diagnóstico de HNF, corroborando a sugestão destes autores.

Tem sido referido na literatura que a ressonância nuclear magnética (RM) tem sensibilidade de 70% e especificidade de 98%, com sinais radiológicos semelhantes à TC e, isosinal ou leve hiposinal em imagens em T1 e isosinal ou discreto hipersinal em T2⁵. A cicatriz central mostra hiposinal em T1 e hipersinal em T2^{5,7,16,23}. Nesse estudo optou-se por uma colangiorressonância nuclear magnética (CRM) pela suspeita de compressão da cabeça do pâncreas, que não foi identificada no primeiro exame realizado. No entanto, este exame mostrou uma lesão expansiva com sinais radiológicos compatíveis com HNF, que promovia compressão sobre o sistema portal e deslocamento dos vasos intra-hepáticos.

Em outro episódio de pancreatite aguda foi realizada nova CRM, que confirmou a suspeita clínica de obstrução parcial do ducto pancreático principal pela massa, sendo a provável causa dos episódios de pancreatite. As imagens mostraram a compressão da cabeça pancreática e do terço médio do ducto colédoco, associado à dilatação do ducto de Wirsung. A tumoração hepática apresentou sinais radiológicos semelhantes ao exame de CRM anterior, sugestivo de HNF.

Em lesões assintomáticas, é consenso o acompanhamento clínico com controle periódico por imagem^{1,3,7,8,9,12,13}. Para lesões sintomáticas ou quando há dificuldade diagnóstica, complicações, compressão de órgãos adjacentes ou progressão da tumoração, é indicado o tratamento cirúrgico^{3,6,7,8,17}. De acordo com Kim *et al.*¹³, quando a decisão para o tratamento de lesões hepáticas benignas é a ressecção cirúrgica, os resultados são favoráveis e a morbidade é pequena. De fato, nesse caso optou-se pela ressecção da massa, que ocorreu sem intercorrências. A paciente recebeu alta hospitalar no 8º dia de pós-operatório.

Os achados típicos à microscopia são de hepatócitos normais e células de Kupffer, havendo proeminente proliferação ductal e um infiltrado inflamatório com linfócitos e neutrófilos entre o parênquima e um septo fibroso que pode formar uma cicatriz central estrelada^{1,5}. Junto a esta, há uma ou mais artérias que alimentam a lesão e geralmente são alargadas e anômalas, o que reduz a resistência vascular e proporciona um aumento do fluxo sanguíneo no tumor, do centro para a periferia^{3,5,7,8}. Nesse estudo, os achados à microscopia da peça cirúrgica foram compatíveis com HNF.

A boa evolução pós-operatória, a permanência sem outros episódios de pancreatite após 17 meses da ressecção da massa, e a normalidade da imagem pancreática à USG de controle, permite sugerir que HNF volumosa em crianças pode causar pancreatite aguda de repetição por compressão da cabeça do pâncreas, com obstrução do fluxo de suco pancreático e dilatação do ducto de Wirsung.

6. REFERÊNCIAS

1. Maksoud JG. Tumores hepáticos. In: Maksoud JG, editor. Cirurgia pediátrica. 1st ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p.1019-34.
2. Perilongo G, Shafford EA. Liver tumors. Eur J Cancer 1999 Feb 3; 35(6):953-8.
3. Somech R, Brazowski E, Kesler A, Weiss B, Getin E, Lerner A, et al. Focal nodular hyperplasia in children. J Pediatr Gastroenterol Nut 2001 Apr; 32:480-3.
4. Roque J, Ríos G, Valderrama R, Hepp J, Ríos H, Suárez L, et al. Hiperplasia nodular focal del hígado en niños y transplante hepático. Rev Chil Pediatr 2003 Jan;74(1):60-3.
5. Fulcher AS, Sterling RK. Hepatic neoplasms: computed tomography and magnetic resonance features. J Clin Gastroenterol 2002;34(4):463-71.
6. Weimann A, Ringe B, Klempnauer J, Lamesch P, Gratz K, Prokop M, et al. Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. World J Surg 1997 Nov/Dec;21:983-91.
7. Herman P, Pugliese V, Machado MAC, Montagnini AL, Salem MZ, Bacchella T, et al. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: differential diagnosis and treatment. World J Surg 2000 Mar;24:372-6.
8. Colle I, de Beeck BO, Hoorens A, Hautekeete M. Multiple focal nodular hyperplasia. J Gastroenterol 1998 May 22;33:904-8.
9. Rodes J, Sherlock S. Liver nodules. J Hepatol 1998 Dec;29(6):1005-9.
10. Luciani A, Kobeiter H, Maison P, Cherqui D, Zafrani ES, Dhumeaux D, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver in men: is presentation the same in men and women? Gut 2002;50:877-80.
11. Scalori A, Tavani A, Gallus S, Vecchia C, Colombo M. Oral contraceptives and the risk of focal nodular hyperplasia of the liver: a case-control study. Am J Obstet Gynecol 2002 Feb;186(2):195-7.
12. Leconte I, Van Beers BE, Lacrosse M, Sempoux C, Jamart J, Matern R, et al. Focal nodular hyperplasia: natural course observed with CT and MRI. J Comp Assist Tomog 2000 Jan/Feb;24(1):61-6.

13. Kim J, Ahmad SA, Lowy AM, Buell JF, Pennington LJ, Moulton JS, et al. An algorithm for the accurate identification of benign liver lesions. *Am J Surg* 2004;187:274-9.
14. Holbrook RF, Koo K, Ryan JA. Resection of malignant primary liver tumors. *Am J Surg* 1996 May;171:453-5.
15. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Wanless I. Diagnosis of focal nodular hyperplasia: not so easy. *Am J Surg Pathol* 2001 Oct;25(10):1322.
16. Fabre A, Audet P, Vilgrain V, Nguyen BN, Valla D, Belghiti J, et al. Histologic scoring of liver biopsy in focal nodular hyperplasia with atypical presentation. *Hepatology* 2002 Feb;35(2):414-20.
17. Fukukura Y, Nakashima O, Kusaba A, Kage M, Kojiro M. Angioarchitecture and blood circulation in focal nodular hyperplasia. *J Hepatol* 1998 Sep;29(3):470-5.
18. Prasad VK, Aronson DC, Gerald WL, Meyers PA, La Quaglia MP. Hepatic focal nodular hyperplasia in infant antenatally exposed to steroids. *The Lancet* 1995 Aug 5;346:371.
19. Côté C. Regression of focal nodular hyperplasia of the liver after oral contraceptive discontinuation. *Clin Nuclear Med* 1997 Sep;22(9):587-90.
20. Wolf R, Wolf D, Kuperman S. Focal nodular hyperplasia of the liver after intraconazole treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001;33(5):418-20.
21. Nisar PJ, Zaitoun AM, Damera A, Hodi Z, Tierney GM, Beckingham IJ. Metastatic rectal adenocarcinoma to the liver associated with focal nodular hyperplasia. *J Clin Pathol* 2002;55:967-9.
22. Tepetes K, Selby R, Webb M, Madariaga JR, Iwatsuki S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation for benign hepatic neoplasms. *Arch Surg* 1995 Feb;130(2):153-6.
23. Gnansounou M, Bonnevalle M, Zehar A, Delebarre G, Semet JC, Yann R, et al. Radiological case of the month: focal nodular hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000 Feb;154(2):199-200.
24. Kinjo T, Aoki H, Sunagawa H, Kinjo S, Muto Y. Congenital absence of the portal vein associated with focal nodular hyperplasia of the liver and congenital choledochal cyst: a case report. *J Pediatr Surg* 2001 Apr;36(4):622-5.
25. Cobey FC, Salem RR. A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. *Am J Surg* 2004;187:181-91.
26. Weimann A, Mössinger M, Fronhoff K, Nadalin S, Raab R. Pregnancy in women with observed focal nodular hyperplasia of the liver. *The Lancet* 1998 Apr 25;351:1251-2.

27. Fan MH, Chang AE. Resection of liver tumors: technical aspects. *Surg Oncol* 2002;10:139-52.
28. Christoforidis D, Martinet O, Lejeune FJ, Mosimann F. Isolated liver perfusion for non-resectable liver tumors: a review. *Eur J Surg Oncol* 2002 Jun;28:875-90.
29. Freitas F, de Souza CAB, Wender MCO, Salazar C. Diferenciação sexual. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire W, Passos EP, editors. *Rotinas de Ginecologia*. 4th ed. Porto Alegre: Artmed; 2001. p.373-9.

NORMAS ADOTADAS

Adotou-se a normatização para os Trabalhos de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina, de acordo com a Resolução nº 001/2001, do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina – Centro de Ciências da Saúde – Florianópolis/SC, 2001.

APÊNDICE



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS
Parecer Consubstanciado Projeto nº 247/2003

I- Identificação

Título do Projeto: Hiperplasia Nodular de fígado e Pancreatite de Repetição: Relato de Caso.

Pesquisador Responsável: José Antonio de Souza

Instituição onde se realizará: Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC.

Data de entrada no CEP: 14/11/2003

II- Objetivos: Analisar a relação da neoplasia hepática com a alteração pancreática.

III- Sumário do Projeto: No presente “projeto” não foi mencionada nenhuma metodologia do estudo do caso. Apenas estabelece que uma vez encontrada a “dilatação do ducto pancreático na colangiorressonância pré-operatória e, após a ressecção da tumoração, a paciente não apresentou novos episódios de pancreatite.”

IV- Comentários – Os autores intitulam o presente estudo de caso como “Declaração de Compromissos e Vantagens”. Não referem como se fará esse estudo: se apenas uma análise dos dados já existentes ou novos procedimentos. De qualquer forma, referem no “projeto” apenas um exame pré-operatório (colangiorressonância). No mais, a justificativa apresentada é pertinente, as declarações anexadas satisfazem à legislação e seus autores estão qualificados para a empreitada. No entanto, tendo em vista a rarefação de informações, solicita-se esclarecimentos com relação à metodologia do estudo e sendo o caso, de se refazer o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a modificação do que foi enviado como “Declaração de Compromissos e Vantagens”.

V- Parecer – Somos de parecer que este Comitê deixe o presente projeto em pendência, até que os esclarecimentos sejam satisfeitos e se for o caso, o TCLE modificado, além da modificação do que foi grafado incorretamente como “Declaração de Compromissos e Vantagens”

VI – Tendo em vista o atendimento das pendências apresentadas, somos de parecer pela aprovação do presente projeto.

Aprovado (x)

Aprovado “ad referendum” ()

Aprovado e encaminhado ao CONEP ()

Com pendências ()

Reprovado()

VI- Data da Reunião

Florianópolis, 1 de março de 2004

Vera Lúcia Bosco

Vera Lúcia Bosco
Coordenadora

Fonte: CONEP/ANVS - Resoluções 196/ 96 e 251/ 97 do CNS.